

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛПЕНТАПЕПТИДА НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ПРОЦЕССОВ НЕОКОЛЛАГЕНЕЗА И ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

МЕЛЬНИК- ШЕРЕМЕТА О. П., ОСТРОВСКИЙ Н.Н.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №2. – С. 91-96.

THE INFLUENCE OF GLUCOSAMINILMURAMILPENTAPEPTIDE ON THE PATHOGENETIC LINKS OF THE PROCESSES OF NEOCOLLAGENESIS AND BRONCHIAL TREE INFLAMMATION IN INFILTRATIVE TUBERCULOSIS OF THE LUNGS ACCOMPANIED BY CHRONIC BRONCHITIS

MELNIK-SHEREMETA O.P., OSTROVSKY N.N.

Ivano-Frankovsk National Medical University, Ivano-Frankovsk, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(2):91-96.

Резюме.

Представлены особенности неокollaгенеза и локального воспаления бронхиального дерева у больных инфильтративным туберкулезом в сочетании с хроническим бронхитом, которым к основному курсу лечения добавлен иммуномодулятор мурамилпептидного ряда. Было обследовано 40 пациентов с инфильтративным туберкулезом в сочетании с хроническим бронхитом. Формулировку диагноза инфильтративного туберкулеза проводили согласно материалам приказа МЗ Украины № 731 от 16.08.2013 г. и № 620 от 04.09.2014 г. «Об утверждении унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высоко-специализированной) медицинской помощи «Туберкулез». Диагноз хронического бронхита выставляли на основании Международной статистической классификации болезней и проблем здоровья X, клинических и физикально-инструментальных признаков (продуктивный кашель не менее 3-х месяцев в году в течение 2-х и более лет, наличие в фазе обострения сухих хрипов, анамнестически 2-3 обострения в год в течение последних 2 лет, рентгенологические признаки: утолщение стенок бронхов и пневмосклероз). Оценка уровня коллагена IV типа и С-реактивного белка в бронхоальвеолярном содержимом проводилась до начала, на 30-й и 150-й дни лечения мурамилпептидом.

Анализ результатов исследования проводился по сравнению с группой, где пациенты получали только стандартную схему лечения. Результаты исследования показали, что применение мурамилпептида привело к значимому снижению уровня коллагена IV типа и С-реактивного белка в бронхоальвеолярном содержимом.

Ключевые слова: туберкулез, хронический бронхит, коллаген IV типа, С-реактивный белок.

Abstract.

The peculiarities of neocollagenesis and local inflammation of the bronchial tree in patients with infiltrative tuberculosis combined with chronic bronchitis, who in addition to the main course of treatment received the immunomodulator of muramipeptide series are presented in this article. The study involved 40 patients with infiltrative tuberculosis combined with chronic bronchitis. Formulation of the diagnosis of infiltrative tuberculosis was made according to the materials of the order of the Ukrainian Ministry of Health dated of 16.08.2013 № 731 and № 620 dated of 09.04.2014 «On approval of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical aid in case of

tuberculosis». The diagnosis of chronic bronchitis was made on the basis of the International Statistical Classification of Diseases and Health Problems X, clinical, physical and instrumental signs (productive cough for at least 3 months a year during 2 or more years, the presence at the exacerbation stage of dry rales, anamnestic exacerbations 2-3 per year over the last 2 years, such radiological signs as thickening of the bronchial walls, and pneumosclerosis). The evaluation of type IV collagen and C-reactive protein level in the bronchoalveolar contents was conducted before the beginning, on the 30th and on the 150th day of TB treatment using the standard scheme according to the first category with the administration of glucosaminilmuramylpentapeptide. Having assessed the results of the study, we noticed a significant decrease in the indices of type IV collagen and C-reactive protein in the main group compared to the group in which the patients received only the standard treatment.

Key words: tuberculosis, chronic bronchitis, type IV collagen, C-reactive protein.

Большое количество программ, которые были созданы для борьбы с туберкулезом, не позволяет искоренить это заболевание. По данным ВОЗ, количество случаев заболевания туберкулезом составило 10,4 млн человек в 2015 г., а 1800000 – умерли от этой болезни. По данным мировой статистики, Украина – страна, где широко распространен мультирезистентный туберкулез, что обусловлено несвоевременным выявлением заболевания и сочетанием его с другими болезнями [1-4].

Распространенность (4,4%) и заболеваемость (3,3 %) туберкулезом в Украине с 2007 года снижаются и, по данным ВОЗ, в 2015 г. уровень заболеваемости составил 70,5 случаев на 100 тыс. населения, что значительно превышает целевые задачи программы «Остановим туберкулез», которые определены на уровне 36 случаев на 100 тыс. населения [1-4].

Мировое фтизиатрическое сообщество обращает внимание на возникновение туберкулеза у лиц с сопутствующей ВИЧ инфекцией и хронической неспецифической воспалительной патологией легких [5, 6, 7]. Курение, алкоголизм, рецидивирующие острые респираторные воспалительные заболевания, снижение иммунитета, социально-экономические условия остаются общим фактором риска для туберкулеза и хронического бронхита [5]. Назначая антимикобактериальную терапию, необходимо устранять факторы, приводящие к заболеванию.

В легких, пораженных микобактерией туберкулеза, возникают патогенетические и самогенетические изменения иммунитета, которые замедляют регрессию данных нарушений в легочной ткани и формирование фиброза [5, 6, 8-11]. Эти процессы ведут к нарушению системы местной защиты и к нарастанию гипоксии ткани. Известно, что базальные мембраны характеризуются механической стабильностью и нерас-

творимостью благодаря коллагену IV типа. По литературным данным, имеются сведения о роли данного белка в механизме снижения системы местной защиты легких и прогрессировании туберкулезного процесса [11].

По данным исследований Кужко М.М. (2012) и Авдеева С.Н. (2008), в стандартной схеме лечения туберкулеза легких целесообразно назначать иммуномодуляторы, которые повышают эффективность лечения активного туберкулеза [10, 12].

Одним из таких препаратов является иммуномодулятор природного происхождения глюкозаминилмурамилпентапептид с широким спектром действия. Он представляет собой фрагменты клеточной стенки лактобактерий, стимулирует функцию макрофагов и нормализует количество Т-лимфоцитов. Глюкозаминилмурамилпентапептид активизирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда, фагоцитоз, повышает активность лизосомальных ферментов, продукцию активных форм кислорода, усиливает цитотоксический эффект макрофагов. Препарат усиливает синтез цитокинов, в частности ИЛ-6, а также повышает цитотоксическую активность естественных клеток-киллеров (NK).

Материал и методы

Изучена эффективность использования иммуномодулятора глюкозаминилмурамилпентапептид (Лиастен, «Энзим» Винница, Украина) у больных инфильтративным туберкулезом в сочетании с хроническим бронхитом. Формулировку диагноза инфильтративного туберкулеза проводили согласно материалам приказа МЗ Украины № 731 от 16.08.2013 г. и № 620 от 04.09.2014 г. «Об утверждении унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализиро-

ванной) медицинской помощи «Туберкулез» [13, 14]. Диагноз хронического бронхита определяли на основании Международной статистической классификации болезней и проблем здоровья X, клинических и физикально-инструментальных признаков (продуктивный кашель не менее 3-х месяцев в году в течение 2-х и более лет, наличие в фазе обострения сухих хрипов, анамнестически 2-3 обострения в год в течение последних 2 лет, рентгенологические признаки: утолщение стенок бронхов и пневмосклероз). Было обследовано 40 больных с инфильтративным туберкулезом в сочетании с хроническим бронхитом: I группа (сравнения) – 18 больных, получавших базовую терапию согласно I категории (согласно приказа МЗ Украины № 731 от 16.08.2013 г. и № 620 от 04.09.2014 г.); II группа (основная) – 22 больных, которым к базовой терапии был добавлен глюкозаминилмурамилпентапептид. Стандартная терапия туберкулеза легких состояла из изониазида, рифампицина, этамбутола и пипразинамида. Больным с хроническим бронхитом назначали противовоспалительную, муколитическую и бронхолитическую терапию. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц без явных признаков пульмонологических заболеваний и другой патологии внутренних органов.

Первый курс лечения – глюкозаминилмурамилпентапептид получали внутримышечно в дозе 2 мг, 5 инъекций с интервалом 5 дней; через 3 месяца – второй курс продолжительностью 20 дней по 1 таблетке в дозе 2 мг 2 раза в сутки.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли полуколичественным методом латекс-агглютинации с помощью набора реактивов «Dialab» (Австрия). Для определения СРБ мы центрифугировали в течение 10 минут бронхоальвеолярное содержимое при 5000 об/мин. Для исследования отбирали надосадочную жидкость, которую титровали 0,9% раствором NaCl по содержанию общего белка.

Идентификацию коллагена IV типа в бронхоальвеолярном содержимом проводили твердофазным иммуноферментным методом с применением набора Biotrin Collagen IV EIA, основанным на однорядном «сэндвич»-иммуноферментном анализе, с использованием пары моноклональных антител, которые распознаются различными антигенными эпитопами на молекуле коллагена IV типа. Титрование бронхоальвеолярного содержимого 0,9% раствором NaCl проводили по количеству общего белка. Образцы, которые до-

бавляют в лунки микропланшетов, одновременно реагируют с антиколлаген IV моноклональными антителами, иммобилизованными в лунках микропланшетов и с антиколлаген IV моноклональными антителами, конъюгированными с ферментом, специфическим к разным антигенным детерминантам молекулы коллагена IV типа. В результате этого образуется «сэндвич» с молекулой коллагена IV типа, который находится между твердой фазой и антителами, мечеными ферментами. После удаления несвязанных меченых антител в лунки добавляется ферментный субстрат. Во время второй инкубации развивается окрашивание раствора. Активность фермента пропорциональна количеству коллагена IV типа. Концентрация коллагена IV типа в образцах определялась с помощью калибровочной кривой.

Эффективность лечения определялась клинической динамикой, уровнями С-реактивного белка и коллагена IV в бронхоальвеолярном содержимом.

Результаты и обсуждение

При развитии инфильтративного туберкулеза у больных хроническим бронхитом в фазе обострения характерными признаками являются: кашель, который наблюдался у 100,0% пациентов, причем у 82,5% больных сопровождался выделением мокроты, которая у 90,9% пациентов была слизисто-гнойного характера; субфебрильная температура; общая слабость; быстрая утомляемость; ночные поты и потеря массы тела были у 100,0% больных; одышка при обычных физических нагрузках у 72,5% пациентов; везикулярное дыхание с жестким оттенком у 92,5% пациентов; сухие одновременно свистящие и жужжащие хрипы у 92,5% пациентов. Выявленные клинические особенности инфильтративного туберкулеза на фоне хронического бронхита стали обоснованием для изучения нами активности воспалительного процесса и неоколлагенеза во время комплексного лечения.

Ряд исследований отечественных и зарубежных ученых свидетельствует о том, что одно из первых мест в патогенезе прогрессирования и недостаточной эффективности лечения болезней легких принадлежит нарушению баланса систем реактивности организма и активизации воспалительного процесса [2, 4, 5, 10, 11]. Часто они приобретают неконтролируемое со стороны макроорганизма развитие, что проявляется в сдвиге

саногенетических механизмов защиты. Оценка уровня показателей в бронхоальвеолярном содержимом проводилась с согласия у 27 пациентов: I группа (сравнения) – 11 больных, получавших базовую терапию согласно I категории; II группа (основная) – 16 больных, которым к базовой терапии было добавлено глюкозаминилмурамилпентапептид. К началу наблюдения у больных II группы верифицировано повышение уровня СРБ в бронхоальвеолярном содержимом в 5,98 раза ($p < 0,05$) и рост в 6,54 раза ($p < 0,05$) в первой группе по сравнению с практически здоровыми лицами.

У пациентов II группы уровень СРБ на 30-й день лечения составил ($6,86 \pm 0,76$) мг / л и был в 4,16 раза выше, чем в группе практически здоровых лиц ($p < 0,05$), и в 1,21 раза ниже, чем у пациентов I группы ($p < 0,05$). Мы не достигли максимального снижения уровня СРБ в бронхоальвеолярном содержимом на 150-й день лечения во II группе, но у пациентов, получавших два курса глюкозаминилмурамилпентапептида отмечено дальнейшее снижение уровня СРБ до ($2,96 \pm 0,32$) мг/л и был в 1,74 раза ниже по сравнению с показателем I группы ($p < 0,05$), но все же оставался в 1,79 раза выше показателя группы практически здоровых лиц ($p < 0,05$).

У больных с сочетанием инфильтративного туберкулеза легких и хронического бронхита к началу лечения в первой группе имеется рост уровня коллагена IV типа в 3,98 раза ($p < 0,05$) по сравнению с практически здоровыми лицами. При использовании нами стандартной схемы лечения инфильтративного туберкулеза в сочетании с хроническим бронхитом на 150-й день ле-

чения больных (I группа) уровень коллагена IV в бронхоальвеолярном содержимом имел незначительную положительную динамику (табл. 1), наблюдалось его уменьшение на 34,53% ($p < 0,05$). Однако, надо отметить, что более эффективным для нормализации показателей коллагена IV было применение глюкозаминилмурамилпентапептида при лечении сочетанной патологии (II группа). Так, на 150-й день лечения данный показатель уменьшился в 3,55 раза и составил ($10,61 \pm 1,04$) нг / мл ($p < 0,05$), что было на 42,75% лучше результата в I группе ($p < 0,05$). Однако, демонстрируя положительную динамику, уровень коллагена IV в основной группе исследования оставался в 1,12 раза выше показателей группы практически здоровых лиц ($p < 0,05$).

Установлено достоверное снижение коллагена IV типа у пациентов, получавших глюкозаминилмурамилпентапептид вместе со стандартной схемой лечения. Как известно, в здоровых легких происходят постоянные сбалансированные процессы синтеза и разрушения коллагена, обеспечивающие нормальное строение легочной ткани. Однако при нарушении структуры легких возрастает активность образования коллагена и, соответственно, его распад. Увеличение процесса повреждения коллагена имеет значение в предотвращении образования рубцовой ткани. Учитывая эти факты, по нашему мнению, корректным был бы поиск новых лечебных программ, которые повлияли бы на восстановление баланса коллагена IV типа в пределах нормы, благодаря уменьшению проявлений локального воспаления, а соответственно, и снижение проявлений гипоксии, что приводит к нарушению

Динамика уровня коллагена IV типа (нг/мл) и С-реактивного белка (мг/л) в бронхоальвеолярном содержимом в процессе лечения больных инфильтративным туберкулезом в сочетании с хроническим бронхитом, ($M \pm m$)

Показатели	ПЗЛ, n=15	I группа, n=11			II группа, n=16			p1	p2	p3
		До лечения	30 дней лечения	150 дней лечения	До лечения	30 дней лечения	150 дней лечения			
Коллаген IV типа (нг/мл)	$9,52 \pm 1,17$	$37,91 \pm 2,42$	$32,76 \pm 2,53$	$24,82 \pm 1,74$	$37,64 \pm 2,6$	$24,5 \pm 1,72$	$10,61 \pm 1,04$	<0,05	<0,05	<0,05
С-реактивный белок (мг/л)	$1,65 \pm 0,11$	$10,79 \pm 0,71$	$8,31 \pm 0,64$	$5,16 \pm 0,44$	$9,86 \pm 1,04$	$6,86 \pm 0,76$	$2,96 \pm 0,32$	<0,05	<0,05	<0,05

Примечания: p1 – достоверность разницы параметров между группами исследования и практически здоровыми лицами; p2 – достоверность различий между показателями до лечения и после проведенного лечения; p3 – достоверность разницы показателей между группами исследования.

синтеза коллагена. Также следует отметить, что коррекция уровня показателя системного воспаления С-реактивного белка при комплексном лечении с глюкозаминилмурамилпентапептидом имела больший эффект по сравнению с терапией, где данный препарат не использовался, что свидетельствует о снижении активности системного воспаления. На наш взгляд, глюкозаминилмурамилпентапептид через доказанный эффект активации клеток фагоцитарной системы приводит к стимуляции синтеза цитокинов (ИЛ-6, TNF- α) [9, 10], который в свою очередь повышает цитотоксическую активность макрофагов, естественных киллеров и Т-лимфоцитов, активирует процессы дифференциации плазмоцитов и синтеза иммуноглобулинов, в комплексе оказывает положительное влияние на саногенетические процессы ликвидации негативных последствий как хронического бронхита, так и инфильтративного туберкулеза.

Заключение

1. У больных с сочетанием инфильтративного туберкулеза легких и хронического бронхита имеется повышение уровня СРБ в бронхоальвеолярном содержимом в 6,54 раза ($p1<0,05$) и повышение уровня коллагена IV типа в 3,98 раза ($p1<0,05$) по сравнению с практически здоровыми лицами.

2. У пациентов с инфильтративным туберкулезом в сочетании с хроническим бронхитом на 150-й день стандартной схемы лечения наблюдалось снижение показателей СРБ в 2,09 раза и снижение уровня коллагена IV типа в 1,53 раза по сравнению с показателями до лечения ($p2<0,05$).

3. Использование глюкозаминилмурамилпентапептида в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза в сочетании с хроническим бронхитом приводит к уменьшению в бронхоальвеолярном содержимом показателей СРБ в 3,33 раза и коллагена IV типа в 3,55 раза по сравнению с показателями до лечения ($p2<0,05$).

Литература

1. Туберкулез в Украине : (аналитико-статист. справ.) / МОЗ Украины ; под ред. Н. Н. Низова, М. В. Голубчи́кова. – Киев, 2016. – 38 с.
2. Фещенко, Ю. И. Контроль за туберкулезом в Украине на современном этапе / Ю. И. Фещенко, С. А. Черенко // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2010. – № 3. – С. 5–13.
3. Особенности современной ситуации по туберкулезу в Украине / Ю. И. Фещенко [и др.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2016. – № 1. – С. 5–9
4. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2016 год [Электронный ресурс] / Всемирная Организация Здравоохранения. – Режим доступа: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_ru.pdf?ua=1. – Дата доступа: 04.04.2017.
5. Диагностика ранней стадии хронического бронхита у больных туберкулезом легких : метод. рек. / Н. Н. Кужко [и др.]. – Киев, 2003. – 16 с.
6. Мониторинг и оценка индикаторов диагностики и лечения больных когортного анализа : метод. пособие для мед. работников лечебно-профилактич. учреждений противотуберкулез. службы и общей мед. сети / Ю. И. Фещенко [и др.]. – Киев, 2006. – 81 с.
7. Новожилова, И. А. Патоморфоз бронхолегочных изменений у больных с туберкулезом органов дыхания / И. А. Новожилова // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 4. – С. 24–28.
8. Возианов, А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – Киев : Наукова думка, 1998. – 319 с.
9. Зайков, С. В. Эффективность лечения больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких при использовании иммуномодулятора мурамилпептидного ряда / С. В. Зайков, О. В. Пликанчук // Лекарство Украины. – 2009. – № 3. – С. 85–87.
10. Влияние цитокинов на модуляцию моноклональных антител крови у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких / Н. Н. Кужко [и др.] // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2012. – № 3. – С. 29–32.
11. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis / J. Seddon [et al.] // J. Infect. Dis. – 2013 Nov. – Vol. 208, N 10. – P. 1571–1579.
12. Авдеев, С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций? / С. Н. Авдеев, А. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4. – С. 26–32.
13. О внесении изменений в Положения клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Туберкулез» : приказ МОЗ Украины № 731 от 16.08.2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130816_0731.html. – Дата доступа: 05.04.2017.
14. Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при туберкулезе : приказ МОЗ Украины № 620 от 04.09.2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html. – Дата доступа: 05.04.2017.

Поступила 26.12.2016 г.

Принята в печать 04.04.2017 г.

References

1. MOZ Ukrainy; Nizov NN, Golubchikov MV, red. Tuberculosis in Ukraine: (analitiko-statist sprav). Kyiv, Ukraine; 2016. 38 p. (In Russ.)
2. Feshchenko YuI, Cheren'ko SA. Control of tuberculosis in Ukraine at the present stage. *Tuberkulez Legochnye Bolezni VICH-infektsiia*. 2010;(3):5-13. (In Russ.)
3. Feshchenko YuI, Mel'nik VM, Zaykov SV, Veselovskiy LV, Linnik MI. Features of a modern situation on tuberculosis in Ukraine. *Ukr Pul'monol Zhurn*. 2016;(1):5-9. (In Russ.)
4. Vsemirnaia Organizatsiia Zdravookhraneniia. Report on global fight against tuberculosis 2016 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_executive_summary_ru.pdf?ua=1. Data dostupa: 04.04.2017. (In Russ.)
5. Kuzhko NN, Kurilo SM, Protsik LM, Podgaevskiy SG, Gul'chuk NM, Zagaba LM, i dr. Diagnostics of an early stage of chronic bronchitis at suffering from tuberculosis lungs: metod rek. Kyiv, Ukraine; 2003. 16 p. (In Russ.)
6. Feshchenko YuI, Mel'nik VM, Smetanina OR, Dadu A. Monitoring and assessment of indicators of diagnostics and treatment of patients of the kogortny analysis: metod posobie dlia med rabotnikov lechebno-profilakt uchrezhdenii protivotuberkulez sluzhby i obshechi med seti. Kyiv, Ukraine; 2006. 81 p. (In Russ.)
7. Novozhilova IA. Pathomorphism of bronchopulmonary changes at patients with tuberculosis of respiratory organs. *Ukr Pul'monol Zhurn*. 2007;(4):24-8. (In Russ.)
8. Vozianov AF, Butenko AK, Zak KP. Cytokines. Biological and antitumoral properties. Kiev, Ukraine: Naukova dumka; 1998. 319 p. (In Russ.)
9. Zaykov SV, Plikanchuk OV. Efficiency of treatment of patients with for the first time the diagnosed destructive pulmonary tuberculosis when using an immunomodulator of a muramylpeptidny series. *Lekarstvo Ukrainy*. 2009;(3):85-7. (In Russ.)
10. Kuzhko MM, Butov DA, Stepanenko AL, Grinishina EA, Maksimenko OA. Influence of cytokines on modulation of monoclonal antibodies of a blood at patients with for the first time the diagnosed pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez Legochnye Bolezni VICH-infektsiia*. 2012;(3):29-32. (In Russ.)
11. Seddon J, Kasprovicz V, Walker NF, Yuen HM, Sunpath H, Tezera L, et al. Procollagen III N-terminal propeptide and desmosine are released by matrix destruction in pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2013 Nov 15;208(10):1571-9. doi: 10.1093/infdis/jit343
12. Avdeev SN, Baymakanova AE. S-reactive protein – a new or old marker of bronchopulmonary infections? *Atmosfera Pul'monologii Allergologii*. 2008;(4):26-32. (In Russ.)
13. About introduction of amendments to Provisions of the clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Tuberculosis»: prikaz MOZ Ukrainy № 731 ot 16.08.2013 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130816_0731.html. Data dostupa: 05.04.2017. (In Russ.)
14. About the statement and introduction of medico-technological documents on standardization of a medical care at tuberculosis: prikaz MOZ Ukrainy № 620 ot 04.09.2014 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html. Data dostupa: 05.04.2017. (In Russ.)

Submitted 26.12.2016

Accepted 04.04.2017

Сведения об авторах:

Мельник-Шеремета О.П. – магистр медицины, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина;
Островский Н.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии с курсом профессиональных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Melnik-Sheremeta O.P. – Master of Medical Sciences, teacher of the Chair of Phthisiology and Pulmonology with the course of Occupational Diseases, Ivano-Frankovsk National Medical University, Ukraine;
Ostrovsky N.N. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Phthisiology and Pulmonology with the course of Occupational Diseases, Ivano-Frankovsk National Medical University, Ukraine.

Адрес для корреспонденции: Украина, 76010, г. Ивано-Франковск, ул. Пивденный Бульвар, д. 42, кв. 110. E-mail: Melnyk_O.P@i.ua – Мельник-Шеремета Ольга Петровна.

Correspondence address: Ukraine, 76010, Ivano-Frankovsk, 42 Pivdenny Bulvar str., 110. E-mail: Melnyk_O.P@i.ua – Olga P. Melnik-Sheremeta.